

NASKAH PUBLIKASI

GAMBARAN STATUS ANEMIA PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
DI UNIT PENGOBATAN PENYAKIT PARU-PARU
PROVINSI KALIMANTAN BARAT
TAHUN 2010-2012



SATRIO WAHYU SADEWO
111109039

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
2014

LEMBAR PENGESAHAN

NASKAH PUBLIKASI

**GAMBARAN STATUS ANEMIA PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
DI UNIT PENGOBATAN PENYAKIT PARU-PARU
PROVINSI KALIMANTAN BARAT
TAHUN 2010-2012**

TANGGUNG JAWAB YURIDIS MATERIAL PADA

SATRIO WAHYU SADEWO

NIM. 1 111 09 039

DISETUJUI OLEH

PEMBIMBING UTAMA

dr. H. ABDUL SALAM, SP. P
NIP. 19590814 198512 1 001

PEMBIMBING KEDUA

dr. AMBAR RIALITA, SP. KK
NIP. 19691025 200812 2 002

PENGUJI PERTAMA

dr. HJ. RISA F. MUSAWARIS, SP. P
NIP. 19740206 200903 2 001

PENGUJI KEDUA

AGUSTINA ARUNDINA, S. GZ., MPH
NIP. 19820803 200912 2 003

**MENGETAHUI,
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA**

dr. BAMBANG SRI NUGROHO, SP. PD
NIP. 19511218 197811 1 001

**GAMBARAN STATUS ANEMIA PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
DI UNIT PENGOBATAN PENYAKIT PARU-PARU
PROVINSI KALIMANTAN BARAT
TAHUN 2010-2012**

Satrio Wahyu Sadewo¹, Abdul Salam², Ambar Rialita³

Intisari

Latar Belakang: Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia merupakan salah satu dari lima negara di dunia dengan kasus TB terbesar. Angka kematian akibat TB mencapai 90.000 orang setiap tahunnya. Infeksi TB dapat menimbulkan manifestasi klinis pada berbagai organ, diantaranya kelainan hematologi seperti anemia. Telah banyak penelitian yang melaporkan tingginya kasus anemia pada pasien TB dan dikaitkan dengan risiko kematian. **Tujuan:** Mengetahui gambaran status anemia pada pasien TB paru di Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru Provinsi Kalimantan Barat. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian destruktif dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan dengan penilaian terhadap data rekam medik pasien TB paru di Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru Provinsi Kalimantan Barat. **Hasil:** Terdapat sebanyak 692 orang yang memenuhi kriteria penelitian. TB paru paling banyak diderita oleh pasien laki-laki (66,8%). Kelompok usia 25-34 tahun adalah yang paling banyak mengalami TB paru (24,1%). Pasien TB paru sebagian besar mengalami anemia (76,4%). Anemia ringan adalah yang paling banyak terjadi pada pasien TB paru (59,1%). Jenis anemia yang paling banyak adalah normokromik normositik (54,8%). **Kesimpulan:** Anemia terjadi pada 76,4% pasien TB paru dan anemia normokromik normositik adalah jenis yang paling banyak ditemukan.

Kata kunci: Tuberkulosis, Hematologi, Anemia

- 1) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat
- 2) Departemen Pulmonologi, Rumah Sakit Umum Dokter Soedarso, Pontianak, Kalimantan Barat
- 3) Departemen Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat

**DESCRIPTION OF ANEMIA STATUS IN PULMONARY TUBERCULOSIS
PATIENTS IN UNIT PENGobatan PENYAKIT PARU-PARU
PROVINSI KALIMANTAN BARAT
PERIOD 2010-2012**

Satrio Wahyu Sadewo¹, Abdul Salam², Ambar Rialita³

Abstract

Background: Tuberculosis (TB) is an infection disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia is one of the five countries in the world with the highest cases of TB. Mortality rate caused by TB exceeded 90.000 people every year. TB infection could caused clinical manifestation to many organs such as hematology disorders like anemia. Many studies has reported anemia in patients with TB and associated with mortality risk.

Objective: To determine the description of status of anemia in patients with pulmonary TB in Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru Provinsi Kalimantan Barat. **Methods:** This study was a descriptive study with cross sectional approach done by using medical records of patients with pulmonary TB in Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru Provinsi Kalimantan Barat. **Results:** As much as 692 subjects were met the criteria study. Pulmonary TB most suffered by male (66,8%). The age group suffered most was 25-34 years old (24,1%). Most of patients with pulmonary TB has anemia (76,4%). Mild anemia was the most anemia happened to patients with pulmonary TB (59,1%). The most common types of anemia was normocrom normositer (54,8%). **Conclusions:** Anemia happened to 76,4% patients with pulmonary TB and normocrom normositer anemia was the most commonly found.

Keywords: Tuberculosis, Haematology, Anemia

- 1) Medical School, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura, Pontianak, West Borneo
- 2) Department of Pulmonology, Dokter Soedarso General Hospital, Pontianak, West Borneo
- 3) Department of Dermato-veneorology, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura, Pontianak, West Borneo

LATAR BELAKANG

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis*.¹ Proses terjadinya infeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* biasanya secara inhalasi, sehingga TB paru merupakan manifestasi klinis yang paling sering dibandingkan organ lainnya.² Sumber penularan dari TB ini adalah pasien dengan Basil Tahan Asam (BTA) positif yang menyebarkan kuman ke udara melalui percikan dahak (*droplet nuclei*).³ Tahun 1993, *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa TB merupakan masalah kesehatan masyarakat global, ketika itu terjadi sekitar 7-8 juta kasus TB dengan 1,3-1,6 juta kematian setiap tahunnya.⁴ Laporan dari seluruh dunia diperkirakan masih terdapat sekitar 9,5 juta kasus TB baru, dan 0,5 juta diantaranya mengalami kematian akibat TB pada tahun 2009.⁵ Indonesia berada dalam lima besar negara dengan beban TB tertinggi di dunia. Estimasi prevalensi TB semua kasus adalah sebesar 566.000 atau 244 per 100.000 penduduk dan estimasi angka insidensi berjumlah 528.000 kasus baru per tahun (228 per 100.000 penduduk).⁶ Jumlah kematian akibat TB melebihi 90.000 kematian per tahunnya.⁶

Penyakit TB merupakan infeksi multi sistemik yang spesifik, yang dapat menyebabkan manifestasi klinis yang beragam pada tiap sistem organ, sehingga, presentasi klinis penyakit ini juga cukup beragam. Temuan hematologi pada TB tidak jarang dan biasanya terjadi karena faktor non-imunologi.⁷ TB dapat menyebabkan kelainan darah perifer, termasuk anemia.⁸ Telah banyak penelitian yang melaporkan prevalensi tinggi anemia pada TB dan dikaitkan dengan risiko kematian.⁹ Anemia dilaporkan terjadi pada 16-94% pasien dengan TB paru.⁸ Status anemia seseorang dapat dinilai melalui pemeriksaan kadar hemoglobin (Hb), hematokrit, dan indeks sel darah merah yaitu volume sel rata-rata atau *Mean Corpuscular Volume* (MCV) dengan satuan femtoliter, hemoglobin sel rata-rata atau

Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) dengan satuan pikogram per sel, dan rata-rata konsentrasi hemoglobin per volume sel darah atau *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) dengan satuan gram per desiliter.¹⁰

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif untuk mengetahui gambaran status anemia pada pasien TB paru. Subjek penelitian dalam penelitian ini adalah seluruh pasien TB paru BTA positif di Unit Pengobatan Penyakit Paru-paru Provinsi Kalimantan Barat tahun 2010-2012 yang memenuhi kriteria penelitian. Pasien yang dijadikan sampel penelitian adalah seluruh pasien dari tahun 2010-2012 dengan diagnosis TB paru kategori 1 yang telah dilakukan pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan darah lengkap, serta pasien yang berusia ≥ 15 tahun. Pasien TB paru yang memiliki diagnosis lain seperti AIDS, sifilis, artritis reumatoid dan kanker tidak disertakan dalam penelitian ini, sama halnya dengan pasien wanita yang sedang dalam masa kehamilan. Selain itu data rekam medik yang tidak lengkap juga tidak disertakan.

Data rekam medik yang digunakan dalam penelitian ini mencakup data pribadi, diagnosis TB paru, kadar Hb, MCV, MCH, dan MCHC. Pengolahan data dilakukan untuk menilai status anemia pasien TB paru, yaitu berupa penilaian derajat anemia dan klasifikasi anemia berdasarkan indeks sel darah merah.

Derajat anemia dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi normal dan anemia. Dikatakan anemia apabila memiliki nilai Hb kurang dari 12 g/dL pada perempuan dan kurang dari 14 g/dL pada laki-laki. Pasien anemia dibagi menjadi derajat 1 atau ringan ($10,0 \leq \text{Hb} < 14,0$ pada pria dan $10,0 \leq \text{Hb} < 12,0$ pada wanita), derajat 2 atau sedang ($8,0 \leq \text{Hb} < 10,0$), derajat 3 atau berat ($6,5 \leq \text{Hb} < 8,0$), dan derajat 4 atau mengancam jiwa ($\text{Hb} < 6,5$).

Klasifikasi anemia pada penelitian ini dikelompokkan menjadi anemia normokromik normositik, normokromik makrositik, dan hipokromik mikrositik. Klasifikasi ini didasarkan pada nilai MCV (80-100 fL), MCH (27-33 pg), dan MCHC (31-35 g/dL).

HASIL

Terhitung sebanyak 692 pasien TB paru terlibat dalam penelitian ini. Pelaporan hasil penelitian dibagi ke dalam tiga bahasan utama, yaitu karakteristik pasien yang diuraikan menjadi jenis kelamin dan usia, derajat anemia pasien, serta klasifikasi anemia berdasarkan indeks sel darah merah (Tabel 1). Pasien laki-laki berjumlah 462 orang, sedangkan pasien perempuan hanya 230 orang. Kelompok usia 25-34 tahun merupakan kelompok usia yang paling banyak menderita TB paru dibandingkan kelompok usia lainnya, yaitu sebanyak 167 orang. Anemia terjadi pada 529 orang dengan TB paru dalam penelitian ini. Anemia derajat 1 atau ringan menjadi yang paling banyak terjadi dengan jumlah 409 orang, diikuti anemia derajat 2 atau sedang yang berjumlah 101 orang. Sangat jarang ditemukan pasien TB paru yang mengalami anemia berat, hanya 4 orang dalam penelitian ini. Klasifikasi anemia berdasarkan indeks sel darah merah dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu jenis normokromik normositik, hipokromik mikrositik, dan normokromik makrositik. Hasil penelitian ini tidak mendapatkan pasien dengan anemia jenis normokromik makrositik, dan hanya memperoleh anemia jenis hipokromik mikrositik sebanyak 239 orang dan anemia jenis normokromik normositik sebanyak 290 orang sekaligus menjadi jenis anemia terbanyak yang terjadi pada pasien TB paru.

Tabel 1. Sebaran jenis kelamin, usia, derajat anemia, dan klasifikasi anemia pada pasien TB paru

		Jumlah (N)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	462	66,8%
	Perempuan	230	33,2%
	Total	692	100%
Usia	15-24 tahun	142	20,5%
	25-34 tahun	167	24,1%
	35-44 tahun	147	21,2%
	45-54 tahun	109	15,8%
	55-64 tahun	78	11,3%
	≥65 tahun	49	7,1%
	Total	692	100%
Derajat Anemia	Normal	163	23,6%
	Hb≥14,0 (♂)	85	
	Hb ≥ 12,0 (♀)	78	
	Derajat 1	409	59,1%
	10,0≤Hb<14,0 (♂)	314	
	10,0≤Hb<12,0 (♀)	95	
	Derajat 2	101	14,6%
	Derajat 3	15	2,2%
	Derajat 4	4	0,6%
	Total	692	100%
Klasifikasi Anemia	Normokromik Normositik	290	54,8%
	Hipokromik Mikrositik	239	45,2%
	Normokromik Makrositik	0	0%
	Total	692	100%

PEMBAHASAN

Penyakit TB paru dilaporkan lebih sering menyerang laki-laki daripada perempuan. Laporan serupa juga terjadi di sebagian besar negara-negara di dunia. Tercatat ada 1,4 juta kasus TB paru BTA positif pada laki-laki dan hanya 775.000 pada perempuan di tahun 2004. Rasio perempuan terhadap laki-laki pada kasus TB global adalah 0,47:0,67.¹¹ Alasan untuk perbedaan jumlah kasus antara laki-laki dan perempuan dikaitkan dengan beberapa teori, diantaranya karena adanya perbedaan dalam prevalensi infeksi, tingkat perkembangan dari infeksi penyakit, tidak terdeteksinya pelaporan untuk perempuan, atau perbedaan dalam akses terhadap layanan kesehatan.¹¹ Selain itu, penjelasan lain tentang perbedaan ini antara lain bahwa laki-laki dilaporkan lebih sering mengonsumsi rokok, dimana selain memengaruhi tingkat imunitas, juga dapat memengaruhi angka kejadian progresifitas kuman TB menjadi aktif.¹² Alkohol juga dapat menimbulkan efek serupa, dimana sistem pertahanan tubuh menjadi lebih lemah dari seharusnya.¹³ Perbedaan pola hidup dan aktivitas interaksi sosial juga dapat menyebabkan kemungkinan paparan infeksi TB lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan.¹⁴

Usia merupakan faktor risiko determinan penting timbulnya penyakit setelah terjadinya infeksi. Di antara orang-orang yang terinfeksi, insiden penyakit TB paling tinggi terjadi pada usia dewasa muda dan awal masa remaja atau rentang usia 15-24 tahun..¹⁵ Risiko untuk mendapatkan TB paru dapat dikatakan seperti halnya kurva terbalik, yakni tinggi ketika awal kelahiran, menurun ketika di atas dua tahun hingga dewasa, karena memiliki daya tahan yang baik terhadap infeksi TB paru. Puncaknya tentu pada usia dewasa muda dan menurun kembali ketika seseorang menjelang usia tua.¹⁶ Keadaan yang demikian diduga ada hubungannya dengan tingkat aktivitas dan pekerjaan sebagai tenaga kerja produktif yang memungkinkan untuk mudah tertular dengan kuman TB setiap saat dari penderita, khususnya

dengan BTA positif.¹⁴ Sebagaimana laporan yang menyatakan bahwa 75% dari angka kejadian TB paru adalah kelompok usia yang paling produktif secara ekonomis, yaitu 15-50 tahun.³ Meningkatnya kebiasaan merokok pada usia muda di negara-negara berkembang menjadi salah satu faktor banyaknya kejadian TB paru pada usia produktif.¹⁷

Anemia pada penyakit kronik adalah anemia paling sering nomor dua setelah anemia defisiensi besi. Tidak ada data epidemiologis mengenai semua kondisi penyakit dasar yang berhubungan dengan anemia pada penyakit kronik. Prevalensi dan beratnya anemia berhubungan dengan *stage* penyakit dan kondisi penyakit dasar.¹⁸ Secara garis besar patogenesis anemia penyakit kronis dititikberatkan pada 3 abnormalitas utama, yaitu ketahanan hidup eritrosit yang memendek akibat terjadinya lisis eritrosit lebih dini, adanya respon sumsum tulang akibat respon eritropoetin yang terganggu atau menurun, gangguan metabolisme berupa gangguan reutilisasi besi.¹⁹ Penyakit TB paru merupakan infeksi multi sistemik yang dapat menyebabkan manifestasi di berbagai organ, salah satunya adalah berupa kelainan hematologi.⁷ Anemia merupakan abnormalitas hematologi yang biasa terjadi pada pasien TB paru.⁸ Seluruh infeksi kronik termasuk TB dapat menyebabkan anemia.⁸ Keadaan ini diduga akibat adanya respon dari sistem imun, dimana sel-selnya melepaskan sitokin yang akan membantu dalam hal pemulihan atau mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi. Akan tetapi, produksi dari sitokin ini juga dapat memengaruhi fungsi normal dari tubuh. Pada anemia penyakit kronik, sitokin dapat mengganggu kemampuan tubuh dalam menyerap dan menggunakan zat besi.²⁰ Selain itu, produksi dari sitokin yang berlebihan ini juga dapat mengganggu produksi dan aktivitas eritropoietin, hormon yang menstimulasi sumsum tulang untuk memproduksi sel darah merah, sehingga menyebabkan anemia.²¹

Anemia jenis normokromik normositik dan hipokromik mikrositik adalah jenis anemia yang terjadi pada pasien TB paru dalam penelitian ini. Kedua jenis anemia ini memiliki hubungan dengan kejadian infeksi kronik.²² Anemia jenis hipokromik mikrositik umumnya mencerminkan insufisiensi sintesis heme dan berkurangnya zat besi.²² Penyakit TB paru merupakan suatu penyakit infeksi kronik yang dalam perjalanan patogenesisnya dapat mengakibatkan berkurangnya persediaan zat besi dalam tubuh. Anemia penyakit kronik sering bersamaan dengan anemia defisiensi besi dan keduanya memberikan gambaran penurunan besi serum.¹⁹ Proses terjadinya radang merupakan respon fisiologis tubuh terhadap berbagai rangsangan termasuk infeksi dan trauma. Fase awal proses inflamasi terjadi induksi fase akut oleh makrofag yang teraktivasi berupa pelepasan sitokin radang seperti *Tumor Necrotizing Factor* (TNF)- α , Interleukin (IL)-1, IL-6, dan IL-8. IL-1 menyebabkan absorpsi besi berkurang akibat pelepasan besi ke dalam sirkulasi terhambat, produksi protein fase akut (PFA), leukositosis dan demam. Hal itu dikaitkan dengan IL-1 karena pada episode tersebut kadarnya meningkat dan berdampak menekan eritropoiesis. Bila eritropoiesis tertekan, maka kebutuhan besi akan berkurang, sehingga absorpsi besi di usus menjadi menurun. IL-1 bersifat mengaktivasi sel monosit dan makrofag yang menyebabkan ambilan besi serum meningkat. TNF- α juga berasal dari makrofag dan berefek sama, yaitu menekan proses eritropoiesis melalui penghambatan eritropoietin. IL-6 menyebabkan hipoferemia dengan menghambat pembebasan cadangan besi jaringan ke dalam darah.¹⁹ Pada keadaan yang lebih lanjut, anemia yang terus berkembang ini mulai menyebabkan perubahan pada morfologi sel darah merah, dimana sebagian sel akan menjadi lebih kecil dan pucat, atau hipokromik mikrositik.²³

KESIMPULAN

Penyakit TB paru lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Usia 25-34 tahun merupakan rentang usia dengan angka kejadian TB paru yang paling sering. TB paru merupakan penyakit infeksi multi sistemik yang dapat menimbulkan manifestasi klinis di berbagai organ. Sistem hematologi merupakan salah satu sistem yang dapat terganggu akibat adanya infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Pasien dengan TB paru cenderung mengalami anemia ringan sampai sedang. Apabila diklasifikasikan berdasarkan indeks sel darah merah, maka anemia jenis normokromik normositik adalah yang paling banyak dialami oleh pasien TB paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. World Health Organization. 2012; 1-2: 3-28.
2. Amin Z, Bahar A. Tuberkulosis paru, Dalam: Buku ajar ilmu penyakit dalam Edisi V Jilid III. Jakarta. Interna Publishing. 2009; 357: 2230-8.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011; 2 (1-3): 1-35.
4. World Health Organization. Assesssing tuberculosis under-reporting through inventory studies. World Health Organization. 2012; vii-x.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Strategi nasional pengendalian TB di Indonesia 2011-2014. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011; 1:1.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Rencana aksi nasional advokasi komunikasi dan mobilisasi sosial pengendalian tuberkulosis Indonesia 2011-2014. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011; 1:1.
7. Turgut M, Uzun O, Kelk E and Okay Ozer. Pulmonary tubercolosis associated with autoimmune hemolytic anemia: an unusual presentation. Turkey Journal Haematology. 2002; 19(4): 477-80.
8. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, Um SW, Lee SM, Yoo CG, et al., The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. Journal of Korean Medical Sciences. 2006; 21: 1028-32.
9. Isanaka S, Mugusi F, Urasa W, Willet WC, Bosch RJ, Villamor E, et al., Iron deficiency and anemia predict mortality in patient with tuberculosis. The Journal of Nutrition. 2012; 350-7.
10. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., Anemia and polycythemia: introduction. In: Harrison's Internal Medicine 17th Edition. USA. Mcgraw-Hill Company. 2008; chapter 58.
11. International Centre For Diarrhoeal Disease Research. Tuberculosis: A Global Health Problem. Bangladesh. Journal Health Population Nutrition. 2010; 2: 111-3
12. Watkins RE, Plant, AJ. Does smoking explain sex differences in the global tuberculosis epidemic. Infect 2006;134:333-9.
13. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, and Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. BMC Public Health 2008; 8:289.
14. Panjaitan F. Karakteristik Penderita Tuberkulosis Paru Dewasa Rawat Inap di Rumah Sakit Umum dr. Soedarso Pontianak Periode September-November 2010. Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura. 2012. (Skripsi).
15. Lienhart C. From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. The Johns

- Hopkins University Bloomberg School of Public Health. 2001; 23: 288-301.
16. Achmadi U.F., 2005. Manajemen Penyakit Berbasis Wilayah, Cetakan 1, Jakarta,. Kompas Media Nusantara.
 17. Kolappan C, Gopi PG. Tobacco Smoking and Pulmonary Tuberculosis. *BMJ*. 2002; 57: 964-66.
 18. Wibawa IPB, Bakta IM. Hubungan Kadar Interleukin 6 dengan Kadar Besi Serum Penderita Anemia pada Penyakit Kronik. Bali. *Jurnal Penyakit Dalam*. 2008; 9 (1): 36-46.
 19. Muhammad A, Sianipar O. Penentuan Defisiensi Besi Anemia Penyakit Kronis Menggunakan Peran Indeks sTfR-F. Yogyakarta. *Indosian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2005; 12(1): 9-13.
 20. National Hematologic Disease Information Service. Anemia of Inflammation and Chronic Disease. USA. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. 1-6.
 21. Yaranal PJ, Umashankar T, Harish GS. Hematological Profile in Pulmonary Tuberculosis. India. *International Journal of Health and Rehabilitation Sciences*. 2013; 2(1): 50-5.
 22. Baldy CM. Gangguan sel darah merah. Dalam: *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*. Jakarta. EGC. 2003; 17: 255-8.
 23. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, et al., Clinical manifestation and classification of erythrocyte disease. In: *Williams hematology 8th Edition*. . USA. Mcgraw-Hill Company. 2010; chapter 33.